

항우울제의 원포인트 복약지도(1)

저자 **김성철**

영남대 임상약학대학원 겸임교수/약학박사/강남구 약사회 감사
약학정보원 학술자문위원

개요

세계보건기구(WHO)가 2020년에 전세계적으로 가장 관심을 끄는 질환 중의 하나로 우울증을 꼽았다. 국내에서도 우울증 환자는 폭발적으로 증가되고 있으며, 우울증에 따른 자살률은 전세계에서 톱을 차지하고 있다. 우울증의 발생 기전에 대해서는 여러 학설이 존재하며 이에 따른 치료 약물도 매우 다양하다. 현재 20여종 이상의 대뇌 신경전달물질을 기초로 한 치료제가 임상에서 사용되고 있으므로 이에 따른 복약지도도 매우 다양하게 이뤄져야 한다. 본 고에서는 항우울제의 복약지도 원포인트와 복약지도 시 체크 포인트를 다시 확인하고자 한다.

키워드

우울증, 우울증 자가 진단표, 신경전달물질, 약물 기인성 우울증, 항우울제 분류

‘마음의 감기’라 불리는 우울증은 누구나 쉽게 걸리는 흔한 질병이다. 그러나 감기도 잘 치료되지 않으면 중증의 폐렴으로 이환되듯이 우울증도 깊어지면 개인과 사회에 미치는 파괴력이 크다.

국내 정신질환실태 역학조사에 의하면, 성인 여성 10명 중 1명은 평생 한 번 이상 우울증 등을 포함한 기분장애(우울증(주요우울장애) + 기분부전증 + 조울증)를 겪는 것으로 나타났다. 즉, 기분장애의 평생 유병률은 전체 7.5%(남 4.8%, 여 10.1%)로 나타났고, 특히 우울증의 평생 유병률은 전체 6.7%(남 4.3%, 여 9.1%)로 나타났다. 우울증의 평생 유병률은 2001년 4.0%에서 2006년 5.6%, 2011년 6.7%로 약 20% 증가했으며, 일년 유병률도 2001년 1.8%에서 2006년 2.5%, 2011년 3.0%로 20% 증가하였다. 또한 2010년의 우울증 진료 건수는 340만 건이며, 이에 따른 총 진료비는 2,000억원으로, 지난 6년간 연평균 진료건수는 11.5%, 환자수는 2.9% 증가되어 가히 국민적 질환으로 부상하게 되었다.(Ref. 보건복지부 질병 길라잡이 통계 2011)

미국 존스홉킨스 의과대학의 조사에 따르면 우울증 환자의 자살 위험은 일반인의 41배라고 한다. 국내 통계청의 2009년 사망원인 통계자료에서 자살 사망자수는 15,413명으로 2008년에 비해 2,555명(19.9%)이 증가하였으며, 이는 1일 평균 42.2명꼴이다. 자살률은 인구 10만명 당 31.0명으로 전년도 대비 19.3% 증가한 것으로 나타났다. 이는 OECD국가 중에서 단연 톱 그룹에 위치하고 있다.(Ref. 통계청 인구보건 통계 2011)

세계보건기구(WHO)는 우울증이 2020년 인류를 괴롭힐 2, 3대 질병의 하나가 될 것이라고 경고하고 있다. 이제, 국가적 또는 개인의 정신 건강에 위협을 끼치는 우울증에 대하여 알아보고, 각 치료제의 특징 및 원포인트 복약지도에 대하여 알아보하고자 한다.

1. 우울증이란?

우울증은 좌절감, 흥미와 의욕상실, 대인기피, 공격적 분노 등을 동반하며 소화 불량, 자율신경계 이상, 신체 통증, 성욕 저하, 체중 감소, 폭식으로 인한 체중 증가, 불안, 초조 증상 또한 몸이 늘어지거나 수면 장애 등의 신체 증상을 보인다.

우울감은 누구나 느끼며 이 감정은 대개 2~3일 가량 지나면 사라진다. 그러나 집이나 직장 또는 학교에서 제 역할을 할 수 없을 정도로 심각한 우울감이 수 주(통상 2주)이상 지속되거나 무가치한 느낌과 절망감이 꼬리를 물고 계속된다면 우울증이 아닌지 의심해 보아야 한다.

대체로 우리가 우울증에 걸렸다고 할 때 자책감이나 수치심을 느껴 자신을 고립시키는 경향이 있다. 이러한 태도는 우울증을 악화시킬 뿐이다.(Table 1. 참고)

Table 1. 우울증 자가 진단표(고려대 안암병원 제작)

1	자꾸 슬퍼진다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
2	스스로 실패자라는 생각이 든다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
3	앞날에 대해 비관적이다	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
4	일상생활에서 만족하지 못한다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
5	죄책감을 자주 느낀다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
6	벌을 받고 있다는 생각이 들 때가 많다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
7	나 자신이 실망스럽다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
8	다른 사람보다 못하다는 생각이 들 때가 많다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
9	자살을 생각한 적이 있다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
10	평소보다 많이 운다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
11	평소보다 화를 더 많이 낸다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
12	다른 사람들에게 관심이 없다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
13	집중력이 떨어지거나 결정을 잘 내리지 못한다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
14	내 모습이 추하게 느껴진다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
15	일할 의욕이 없다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
16	평소처럼 잠을 자지 못한다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
17	쉽게 피곤해진다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
18	식욕이 떨어진다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
19	몸무게가 줄었다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
20	건강에 자신감이 없다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()
21	성생활에 대한 관심을 잃었다.	항상 그렇다() 자주 그렇다() 가끔 그렇다() 아니다/거의 그렇지 않다()

※ 평가는 각 문항마다 4단계로, '항상 그렇다'는 3점, '자주 그렇다'는 2점, '가끔 그렇다'는 1점, '아니다' 또는 '거의 그렇지 않다'는 0점으로 처리한다. 모든 문항의 점수를 합산한 것이 자신의 총점.

※ 점수별 상태

① 0~9점: 우울하지 않은 상태 ② 10~15점: 가벼운 우울상태 -> 스트레스나 문제의 원인해결, 생활을 벗어나 기분전환 필요 ③ 16~23점: 중한 우울상태 -> 정신과 치료 요함 ④ 24~63점: 심한 우울상태

2. 신경전달물질(Neurotransmitters)

우울증의 정확한 원인은 아직까지 규명되지 않고 있지만, 대부분의 환자들은 뇌신경전달물질의 양이 정상인보다 적어서 야기되는 것으로 알려져 있다. 주요 뇌신경전달물질은 다음의 여덟 가지 물질이다.

- 1) **아세틸콜린(Acetylcholine)**: 아세틸콜린은 혈관확장제로서 작용하여 심장박동 및 수축을 감소시켜 심혈관계를 포함한 수많은 신체기관에 영향을 미친다. 또한 위의 연동운동 및 소화기의 수축 폭을 증가시켜 위장관계에도 영향을 미치며, 방광의 용량을 감소시키고 수의, 방뇨압을 증가시키는 작용을 하여 비뇨기계에 영향을 미친다.
- 2) **노르에피네프린(Norepinephrine)**: 저혈당, 공포, 추위에 대응하기 위해 부신수질의 크로마핀 세포에 있는 티로신으로부터 합성된다. 중성지방과 글리코겐의 분해를 촉진할 뿐만 아니라 심박출량과 혈압을 증가시킨다.
- 3) **도파민(Dopamine)**: 뇌의 일부 구조에서 발견되는 뉴런에서 생성되고 중추신경계 내에서 억제작용을 하는 것으로 보인다. 도파민 생산 부족은 위험한 퇴행성 신경질환인 파킨슨병의 발병과 관련이 있다.
- 4) **세로토닌(Serotonin)**: 기분, 체온조절, 고통인식, 수면 등에 영향을 준다. 또한 신경성 식욕부진, 이상 식이와 탄수화물 갈구증 같은 인간의 섭식 질환과 관련이 있다.
- 5) **가바(GABA)**: 억제성 신경전달물질로, 항불안 작용, 항우울 작용, 항경련 작용, 혈압강하효과, 간기능 개선 효과를 가진다.
- 6) **히스타민(Histamine)**: 알레르기와 염증 반응의 매개체이면서, 위산 생성의 자극제이다. 그리고 뇌의 여러 부분에서 신경전달물질로서 작용한다.
- 7) **옥시토신(Oxytocin)**: 신뢰감을 준다.
- 8) **엔도르핀(Endorphin)**: 진통제 역할을 하며, 도파민을 자극해 쾌감을 일으키고, 면역력을 상승시킨다.

Table 2. 신경전달물질의 종류

Amines	Serotonin, Dopamine, Norepinephrine, Epinephrine, Acetylcholine
Amino acids	GABA, Glycine, Glutamic Acid
Neuropeptides	CRH, CRF, TRH, LHRH, GH, Somatostatin
Opioid peptides	Dynorphin, β -endorphin
Gut hormones	CCK, Secretin, Substance P

우울증은 위에 언급한 신경전달물질에 문제가 초래되어 나타나는데, 특히 세로토닌, 노르에피네프린, 아세틸콜린 등의 모노아민류가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 우울증 치료제는 뇌 안에서 이들 신경전달물질의 양을 증가시키는 작용을 통해 치료효과를 나타내게 된다.

과거에 많이 사용했던 우울증 치료제(고전적 항우울제)로는 아세틸콜린, 히스타민 등 신경전달물질의 수용체를 차단하여 효과를 나타내는 Imipramine, Amitriptyline 등이 있는데, 이 약물들은 치료 효과가 좋아서 현재도 임상에서 많이 사용되고 있다. 그러나 이 약물들은 변비, 입마름, 졸림 등의 부작용을 야기하는 불편함이 있었다. 이후 개발된 2세대, 3세대 약물은 이러한 고전적인 항우울제의 부작용을 최소화시켜 환자가 복용했을 때 약물로 인한 불편함을 거의 느낄 수 없도록 보완되었다. 2세대 약물은 선택적으로 세로토닌의 재흡수를 억제하는 약물로 Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Fluvoxamine 등이 있고, 3세대 약물은 세로토닌과 노르에피네프린에 동시에 작용하는 약물이다. 그러나 이 약물들 또한 세로토닌 증후군, 신경이완

제 약성 증후군 등 중대한 부작용을 초래할 수 있으므로 주의를 요한다.

이와 같이 우울증은 어떤 단일의 뇌신경전달물질에 국한되는 것이 아니라 여러 가지 신경전달물질이 복합적으로 연관되어 나타나는 질환이므로 특정 약물만이 우수한 치료 효과를 나타낸다고 단정할 수 없다는 어려움이 있다.

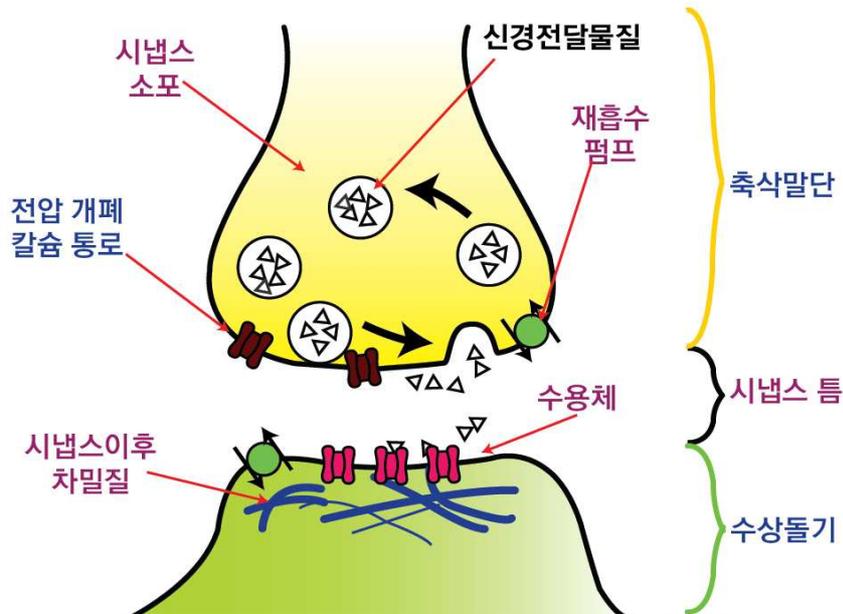


Fig 1. 신경전달물질 작용 기점 (Ref. 박인국, 생화학 길라잡이, 라이프사이언스, 2004, 364-366)

3. 약물 기인성 우울증

약물에 의해서도 우울증이 야기될 수 있는데, 현재 임상에서 사용하고 있는 약물들 중에 우울증을 야기하는 대표적인 약물들은 다음과 같다.

- 1) Retinoic acid derivatives: Isotretinoin
- 2) Antidepressants: Citalopram, Escitalopram, Bupropion, Fluoxetine, Fuvoxamine, Mirtazapine, Nefazodone, Sertraline, Venlafaxine, Paroxetine
- 3) Anticonvulsants: Phenobarbital, Primidone, Phenytoin, Topiramate, Vigabatrin
- 4) Antimigraine agents: Triptans
- 5) Antipsychotics: Quetiapine
- 6) Hormonal agents: Corticosteroids, Oral contraceptives, GnRH agonists, Tamoxifen
- 7) Immunological agents: Interferon- α , Interferon- β
- 8) Antihypertensives: ACE inhibitors, Propranolol, Nadolol, Prazosin
- 9) Antivirals: Mefloquine, Oseltamivir
- 10) Others: Varenicline, Statins, Alcohol, Indomethacin, Levodopa, Flunarizine, Digoxin, Amantadine

4. 주요 항우울제의 작용기전

우울 상태는 뇌의 신경섬유 사이를 연결시켜주는 신경전달물질(Norepinephrine, Serotonin, Dopamine)이 부족하게 되면 나타난다. 항우울제는 자극에 의해 방출된 신경전달물질이 뇌의 신경섬유로 재흡수되어 감소하는 것을 억제하거나 신경전달물질의 방출량 감소를 억제하여 기분을 좋게 하고 의욕을 높여서 우울 상태를 개선시키는 약이다.

(1) Tricyclic antidepressants (TCAs)

① 뇌의 신경으로부터 유리된 아민계 신경전달물질들이 신경 말단으로 재도입(reuptake)되어 불활성화되는 것을 차단시켜 뇌에서의 생체 아민 작용을 강화시킨다. 생체 아민들에 대한 선택성 및 작용 강도는 약물마다 다르다. 3급 아민 약물들은 대체로 노르에피네프린과 세로토닌의 재도입 차단효과가 있는 반면 도파민의 재도입 차단효과는 거의 없고, 항콜린성 작용 등의 자율신경계 및 심혈관계 부작용이 크게 나타난다. 2급 아민 약물들은 비교적 선택적으로 노르에피네프린 재도입 차단 효과를 강하게 나타내며 항콜린성 작용 등의 자율신경계 부작용이 3급 아민 약물보다 약하게 나타난다.

② Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine

- 방광을 수축시키는 물질(acetylcholine)의 작용을 억제하여 방광의 용량을 증가시키고 동시에 요도를 감싸고 있는 근육의 수축력을 높여서 뇨가 흘러내리는 것을 방지하여 요실금 또는 야뇨증, 유뇨증에 사용한다.

(2) Tetracyclic antidepressants (TeCAs)

Tetracyclic antidepressants는 신경 절전(presynaptic)의 α -adrenergic receptor 차단 효과와 항히스타민 작용을 나타낸다. 진정 작용이 있으나 항콜린성 작용은 거의 없으며, 노르에피네프린 등 아민들의 재도입 차단 효과도 나타내지 않는다.

(3) Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

Monoamine oxidase는 Monoamine을 산화시켜 불활성화시키는 분해 효소로서 기질 특이성에 따라 노르에피네프린 및 세로토닌에 선택적으로 작용하는 MAO-A type과 Benzylamine을 선택적으로 분해하는 MAO-B type으로 분류된다. MAOIs는 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민 등의 생체 아민들이 분해되어 불활성화되는 것을 저해함으로써 뇌에서 생체 아민 작용을 강화시킨다.

(4) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

TCAs와 유사하나 선택적으로 세로토닌이 신경 말단으로 재도입되어 불활성화 되는 것을 차단시켜 뇌에서의 세로토닌 작용을 강화시킨다.

(5) Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

Venlafaxine과 그 활성형 대사체인 o-desmethylvenlafaxine(ODV)는 신경계의 세로토닌과 노르에피네프린의 재도입을 강력하게 억제하며 도파민의 재도입도 약하게 차단한다. 노르에피네프린보다 세로토닌의 재도입을 5배 정도 더 강하게 차단하며 항콜린성 작용 등의 자율신경계 및 심혈관계 작용은 거의 나타나지 않는다.

(6) Trazodone

Trazodone의 작용기전은 명확하지 않으나 세로토닌의 재도입을 차단하고, 특히 장기간 사용 시에는 세로토닌 수용체에도 영향을 미친다.

(7) Nefazodone

Nefazodone과 활성대사체인 Hydroxynefazodone은 세로토닌의 재도입을 차단하고 5-HT₂¹⁾ 수용체를 차단한다. 또한 Nefazodone과 다른 활성대사체인 m-Chlorophenylpiperazine은 5-HT_{1C} 수용체도 차단한다. 아직 국내에 허가된 제품은 없다.

Table 3. 작용기전에 따른 항우울제의 분류

분류	성분명
Tricyclic antidepressants (TCAs)	Amineptine HCl, Amitriptyline HCl, Amoxapine, Clomipramine HCl, Dothiepin HCl, Doxepin HCl, Imipramine HCl, Nortriptyline HCl, Quinupramine
Tetracyclic antidepressants (TeCAs)	Maprotiline HCl, Mianserin HCl, Mirtazapine, Setiptiline maleate
Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)	Moclobemide, Phenelzine, Pirlindole
5-HT receptor partial agonists	• 5-HT _{1A} : Buspirone, Quetiapine XR • 5-HT ₂ : Aripiprazole
5-HT receptor antagonists	• 5-HT ₂ : Nefazodone, Trazodone • 5-HT ₇ : Quetiapine XR
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)	Fluoxetine HCl, Fluvoxamine maleate, Paroxetine HCl, Sertraline HCl, Citalopram, Escitalopram
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)	Duloxetine, Venlafaxine HCl
Dopamine reuptake inhibitors (DRIs)	Medifoxamine
Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors (NDRIs)	Amineptine, Bupropion, Methylphenidate
Norepinephrine-dopamine releasing agents (NDRAs)	Amphetamine, Methamphetamine, Phenethylamine
Serotonin-norepinephrine-dopamine releasing agents (SNDRA)	α-MT(methyltryptamine)
Selective serotonin reuptake enhancers (SSREs)	Tianeptine
D ₂ receptor partial agonists	Aripiprazole
D ₂ receptor antagonists	Quetiapine XR
α-adrenergic receptor antagonists	Quetiapine XR
mACh receptor antagonists	Quetiapine XR
Serotonin antagonist and reuptake inhibitors (SARIs)	Trazodone
Norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs)	Quetiapine XR
Sigma receptor agonists	Opipramol
Mood stabilizers	Carbamazepine, Lamotrigine, Lithium, Olanzapine, Valproic acid
Others	Tramadol

1) 5-HT = serotonin

약사 Point

- 1) 우울증은 본인의 의지로 치료되는 병이 아님을 주지시켜야 하며, 반드시 약물치료가 요하는 병임을 설득하여야 한다.
- 2) 항우울제의 효과가 나타날 때까지 시간이 소요됨을 주지시켜야 하며, 약물을 꾸준히 지시대로 정확하게 복용하여야 함을 설득하여야 한다.
- 3) 수개월의 약물 복용으로도 증상의 호전이 없으면 복용약의 교체를 주치의와 상의하도록 하여야 한다.
- 4) 부작용이 의심되는 증상이 나타나면 즉시 알리도록 주지시켜야 한다.
- 5) 항우울제 복용 환자는 약에 대한 의구심을 많이 갖고 있으므로 약물의 작용 기전 등을 자세히 설명해 주어야 한다.

■ 참고문헌 ■

1. 보건복지부 길라잡이 통계 2011
2. 통계청 인구 보건 통계 2011
3. 박인국, 생화학 길라잡이, 라이프사이언스, 2004,364-366
4. 고려대 병원 : 우울증 자가 진단 테스트
5. 대한신경정신의학회
6. 실전 복용지도가이드라인 : 김성철 저
7. 우울증에 대한 합리적 접근 : Journal of recipe : 남산당

